

ЗД-27. ОБЩИЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛИГАНДОВ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ

М. А. Брусина¹, Д. Н. Николаев¹, Л. Г. Кубарская^{1,2}, Л. Б. Пиотровский¹

¹ Институт экспериментальной медицины,
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

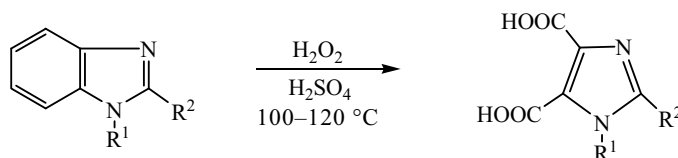
² Институт токсикологии,
192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1

E-mail: mashasemen@gmail.com

Значительный интерес к 1- и 2-моно- и 1,2-дизамещенным производным имидазол-4,5-дикарбонной кислоты (4,5-ИДК) обусловлен возможностями их широкого применения в различных областях химии, в частности при создании металлоорганических комплексов, в фармакологии и медицине. Так, исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что соединения данного ряда являются лигандами узнающего сайта NMDA-рецепторов.

Однако несмотря на значительный интерес к данным соединениям, общий метод получения как 1- и 2-моно-, так и 1,2-дизамещенных 4,5-ИДК с широким набором заместителей до сих пор не описан. Наибольшие затруднения вызывает введение заместителя в положение 2 имидазол-4,5-дикарбонной кислоты и N-фенильного заместителя. Недостатками существующих методов получения 1-, 2-моно- и 1,2-дизамещенных 4,5-ИДК являются их многостадийность и неуниверсальность.

Наиболее простой и удобный из известных методов получения замещенных 4,5-ИДК – окисление соответствующих бензимидазолов, но синтезировать 1-замещенные 4,5-ИДК, а также 2-алкил-4,5-ИДК, содержащие более 3 атомов углерода в алкильной цепи радикала, не удавалось. Проведенное нами детальное изучение условий окисления 2-замещенных бензимидазолов пероксидом водорода в среде концентрированной серной кислоты позволило установить и устранить причину резкого снижения выхода целевого продукта с увеличением длины 2-алкильного заместителя и подобрать условия окисления, которые позволили адаптировать вышеназванный метод к получению не только 2-моно-, но и 1-моно- и 1,2-дизамещенных имидазол-4,5-дикарбонных кислот с представительным набором заместителей: алкильных, в том числе разветвленных, ароматических и гетероциклических. А также – впервые получить окислением соответствующих конденсированных трициклических структур 6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-*a*]имидазол-2,3-дикарбонную кислоту и 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-2,3-дикарбонную кислоту.



R¹, R² = H, Me, Et, Pr, *i*-Pr, Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, Pent, Ph, 2'-Pyridyl,
3'-Pyridyl, 4'-Pyridyl, (CH₂)₃, (CH₂)₄

Благодаря удобному в реализации общему методу получения производных 4,5-ИДК нами были впервые синтезированы 12 1,2-дизамещенных 4,5-ИДК и проведена первичная оценка их биологической активности на мышах линии СВА. В ряду производных 4,5-ИДК обнаружены как вещества, обладающие просудорожной активностью (200 мг/кг, в/б), так и соединения, проявляющие потенциально противосудорожное действие.